



**PENGARUH PEMBERIAN *BUTYLATED HYDROXYTOLUENE* (2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL) PER ORAL DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU TIKUS WISTAR**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN  
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan sebagai syarat untuk mencapai  
gelar sarjana Kedokteran**

**ALDY RIDHO PANGESTU**

**22010114130176**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
2017**

**PENGARUH PEMBERIAN BUTYLATED HYDROXYTOLUENE (2,6-DI-TERT-BUTYL-4-METHYLPHENOL) PER ORAL DOSIS BERTINGKAT TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGIS PARU TIKUS WISTAR**


Disusun oleh

**ALDY RIDHO PANGESTU**

**22010114130176**

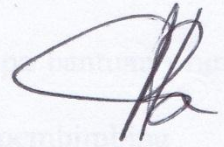
Telah disetujui  
Semarang, 2 Oktober 2017

**Pembimbing I,**

  
**Dr. dr. Hadi, M.Si.Med**

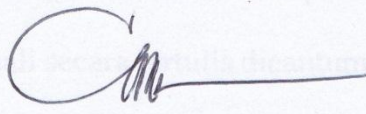
NIP. 197106071998021001

**Pembimbing II,**

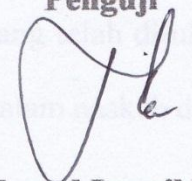
  
**Saebani, S. KM., M.Kes**

NIP. 197506131999031003

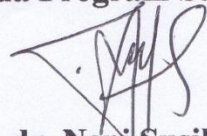
**Ketua Penguji**

  
**dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.F**  
NIP. 198006302008121002

**Penguji**

  
**dr. Akhmad Ismail M.Si.Med.**  
NIP. 197108281997021001

**Mengetahui,  
Ketua Program Studi Kedokteran**

  
**Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si.**

NIP. 19630128198902200

## PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Aldy Ridho Pangestu

NIM : 22010114130176

Program studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan  
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Judul KTI : Pengaruh Pemberian *Butylated Hydroxytoluene* (2,6-  
*Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol*) Per Oral Dosis  
Bertingkat terhadap Gambaran Histopatologis Paru  
Tikus *Wistar*

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1) KTI ini ditulis sendiri tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan

Semarang, 2 Oktober 2017

Yang membuat pernyataan,

Aldy Ridho Pangestu

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas kasih dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan laporan akhir penelitian Karya Tulis Ilmiah yang berjudul “Pengaruh Pemberian *Butylated Hydroxytoluene* (2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol) Per oral Dosis Bertingkat Terhadap Gambaran Histopatologis Paru Tikus Wistar. Karya Tulis Ilmiah ini disusun dalam rangka memenuhi salah satu syarat guna mencapai gelar sarjana Strata-1 Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini penulis banyak mendapat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal hingga terselesaikannya laporan hasil Karya Tulis Ilmiah ini. Untuk itu pada kesempatan kali ini, penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

- 1) Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar dan menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 3) Dr. dr. Hadi, M.Si.Med, selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan membantu penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.

- 4) Saebani, S.KM.,M.Kes selaku dosen pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing dan membantu penulis dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 5) dr. Hardian selaku konsultan SPSS yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 6) dr. Sigid Kirana Lintang Bhima, Sp.F selaku ketua penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 7) dr. Akhmad Ismail M.Si.Med selaku dosen penguji yang telah memberikan bimbingan dan saran dalam penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 8) Bagian Forensik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.
- 9) Laboratorium Hewan Coba *Animal Care* Universitas Negeri Semarang.
- 10) Kedua orang tua saya, Pujio dan Sri Sunarti, adik saya, Muhammad Rafly Afid serta keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
- 11) Naufaldi Dary Hartanto, Iesha Kinanti Adhuri, Grup Sahabat Menuju Surga, Grup Undip 2 SIMPIC, dan Grup 21 Squad selaku sahabat saya yang senantiasa mendukung dan memberi support saya dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.
- 12) Vivin Aprillia dan Windi Novita Sari selaku teman seperjuangan dalam mengerjakan Karya Tulis Ilmiah ini.

13) Para sahabat yang selalu memberikan dukungan dan semangat dalam menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini.

14) Berbagai pihak yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu atas bantuan secara langsung maupun tidak langsung sehingga Karya Tulis Ilmiah ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari bahwa Karya Tulis Ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata, penulis berharap supaya Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas kebaikan semua pihak yang telah membantu penulis. Semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat memberikan manfaat pada kita semua.

Semarang, 2 Oktober 2017

Aldy Ridho Pangestu

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xiv</b>
<b><i>ABSTRACT</i>.....</b>	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.2.1 Permasalahan Umum.....	3
1.2.2 Permasalahan Khusus .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>9</b>
2.1 Antioksidan .....	9
2.1.1 Pengertian Antioksidan .....	9

2.1.2	Penggunaan Antioksidan .....	9
2.1.3	Mekanisme Antioksidan .....	10
2.2	<i>Butylated Hydroxytoluene</i> (2,6-Di-Tert-Butyl-4-Methylphenol) .....	14
2.2.1	Pengertian BHT .....	14
2.2.2	Farmakokinetik BHT .....	14
2.2.3	Farmakodinamik BHT .....	17
2.2.4	Fungsi dan Tujuan BHT .....	19
2.2.5	Dosis Penggunaan BHT .....	20
2.2.6	Sintesis BHT dalam Tubuh Manusia .....	23
2.2.6.1	Aktivitas Antioksidan BHT dan Metabolitnya .....	23
2.2.6.2	Metabolisme BHT .....	23
2.2.6.3	Toksikologi BHT .....	24
2.3	Paru (Pulmo) .....	24
2.3.1	Anatomi Paru .....	24
2.3.2	Histologi Paru .....	25
2.3.3	Fisiologi Paru .....	28
2.3.4	Patologi Paru .....	30
2.3.5	Mekanisme Kerusakan Paru akibat Paparan BHT .....	32
2.3.6	Gambaran Histopatologi Paru Post Mortem pada Mencit akibat Paparan BHT .....	35
2.4	Kerangka Teori .....	37
2.5	Kerangka Konsep .....	38
2.6	Hipotesis .....	38
2.6.1	Hipotesis Mayor .....	38



2.6.2	Hipotesis Minor .....	38
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>39</b>
3.1	Ruang Lingkup Penelitian.....	39
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	39
3.4	Populasi dan Sampel .....	40
3.4.1	Populasi Target.....	40
3.4.2	Populasi Terjangkau .....	40
3.4.3	Sampel.....	40
3.4.3.1	Kriteria Inklusi .....	40
3.4.3.2	Kriteria Eksklusi .....	40
3.4.4	Cara Sampling.....	41
3.4.5	Besar Sampel .....	41
3.5	Variabel Penelitian .....	41
3.5.1	Variabel Bebas .....	41
3.5.2	Variabel Terikat .....	41
3.6	Definisi Operasional .....	42
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	44
3.7.1	Alat dan Bahan.....	44
3.7.2	Jenis Data .....	45
3.7.3	Cara Kerja .....	45
3.8	Alur Penelitian .....	47
3.9	Analisis Data.....	48
3.10	Etika Penelitian .....	48

3.11 Jadwal Penelitian .....	49
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>50</b>
4.1 Analisis Sampel.....	50
4.2 Analisis Deskriptif .....	51
4.3 Gambaran Histopatologi .....	53
4.3.1 Hasil Pembacaan Derajat Kerusakan Paru (Destruksi Septum Alveolar dan Infiltrasi Limfosit).....	53
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>56</b>
5.1 Gambaran Histopatologis Derajat Kerusakan Paru (Destruksi Septum Alveolar dan Infiltrasi Limfosit) Tikus Wistar Akibat Pemberian BHT dengan Dosis Bertingkat.....	59
5.2 Keterbatasan Penelitian.....	61
<b>BAB VI KESIMPULAN.....</b>	<b>62</b>
6.1 Simpulan .....	62
6.2 Saran .....	63
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>64</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>79</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian Sebelumnya.....	6
Tabel 2. Dosis Penggunaan BHT .....	22
Tabel 3. Definisi Operasional .....	42
Tabel 4. Alur Penelitian .....	47
Tabel 5. Jadwal Penelitian .....	49
Tabel 6. Analisis Deskriptif Gambaran Mikroskopis Derajat Kerusakan Paru Tikus Wistar .....	51
Tabel 7. Tabel Uji Normalitas Derajat Kerusakan Paru (Destruksi Septum Alveolar dan Infiltrasi Limfosit) .....	53
Tabel 8. Hasil Uji Statistik <i>Kruskal Wallis</i> Derajat Kerusakan Paru (Destruksi Septum Alveolar dan Infiltrasi Limfosit) .....	54
Tabel 9. Hasil Uji Statistik <i>Mann Whitney</i> Derajat Kerusakan Paru (Destruksi Septum Alveolar dan Infiltrasi Limfosit) .....	54

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur <i>Butylated Hydroxytoluene</i> .....	14
Gambar 2. Degradasi BHT .....	17
Gambar 3. Reaksi Aktivitas Antioksidan dan Prooksidan BHT .....	19
Gambar 4. Anatomi Paru.....	25
Gambar 5. Struktur Alveolus pada Paru .....	28
Gambar 6. A. Alveolus normal B. Fase awal cedera akut dan sindrom gawat napas akut .....	31
Gambar 7. Gambaran Kerusakan akibat Paparan BHT dengan Dosis 400 mg/kgBB secara Intraperitoneal pada Mencit .....	36
Gambar 8. Bagan Kerangka Teori .....	37
Gambar 9. Bagan Kerangka Konsep .....	38
Gambar 10. Grafik Frekuensi Perubahan Gambaran Histopatologis Paru Tikus Wistar .....	52

## DAFTAR SINGKATAN

1. BHT : *Butylated Hydroxytoluene*
2. BTP : Bahan Tambahan Pangan
3. BHA : *Butylated Hydroxyanisole*
4. EFSA : *European Food Safety Authority*
5. ADI : *Acceptable Daily Intake*
6. mg : miligram
7. kg : kilogram
8. BB : Berat Badan
9. ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*
10. ALI : *Acute Lung Injury*
11. IL-8 : *Interleukin-8*
12. IL-1 : *Interleukin-1*
13. TNF : *Tumor Necrosis Factor*

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** BHT (*Butylated Hydroxytoluene*) merupakan antioksidan yang umum digunakan dalam bahan makanan. BHT mempunyai efek samping berbahaya apabila dikonsumsi dalam jumlah tertentu. Pada penelitian sebelumnya, terdapat beberapa efek pada organ tikus apabila terpapar agen ini secara kronik, antara lain adalah hepar, ginjal, kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, darah, kulit, dan paru.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian *Butylated Hydroxytoluene* per oral dosis bertingkat terhadap gambaran histopatologi paru tikus Wistar.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian *Posttest Only with Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan empat kelompok, yaitu kelompok kontrol (diberikan pakan standar dan tidak diberi BHT), kelompok perlakuan 1 (diberikan BHT dosis 300 mg/kgBB), kelompok perlakuan 2 (diberikan BHT dosis 600 mg/kgBB) dan kelompok perlakuan 3 (diberikan BHT dosis 1200 mg/kgBB). Paru dari setiap perlakuan diambil, dibuat preparat, kemudian setiap preparat diamati pada 5 lapang pandang dengan perbesaran 100x dan 400x. Dinilai derajat kerusakan paru yang dilihat berdasarkan destruksi septum alveolar dan infiltrasi limfosit: normal, ringan ( $< 30\%$ ), sedang ( $\geq 30\%$  dan  $\leq 60\%$ ), dan berat ( $> 60\%$ ). Penilaian dilakukan dengan membandingkan gambaran histopatologi tiap kelompok perlakuan. Data diuji dengan menggunakan uji *Mann-Whitney*.

**Hasil:** Analisis statistik menunjukkan perbedaan bermakna antara kontrol dengan P1 ( $p=0.014$ ), kontrol dengan P2 ( $p=0.005$ ), kontrol dengan P3 ( $p=0.006$ ), P1 dengan P3 ( $p=0.015$ ), dan P2 dengan P3 ( $p=0.014$ ), dan perbedaan yang tidak bermakna pada P1 dengan P2 ( $p=0.317$ ).

**Kesimpulan:** Pemberian *Butylated Hydroxytoluene* (BHT) dosis bertingkat menyebabkan terjadinya perubahan gambaran mikroskopis paru tikus Wistar dengan derajat yang berbeda.

**Kata Kunci:** *Butylated Hydroxytoluene* (BHT), paru, destruksi septum alveolar, infiltrasi limfosit, tikus Wistar.

## ABSTRACT

**Background:** Butylated Hydroxytoluene (BHT) is an antioxidant commonly used in food ingredients. BHT has several side effects. Previous studies showed several effects on rat's organs such as liver, kidney, thyroid gland, adrenal gland, blood, skin and lungs when exposed to this agent chronically.

**Aim:** Determining the effect of administrated Butylated Hydroxytoluene (BHT) per oral with gradual dosage to the histopathologic features of the Wistar rat's lungs.

**Methods:** This was an experimental, Posttest Only by Control Group Design. Researcher used four groups, which are control group (without given BHT), treatment group 1 (given BHT 300mg/kgBW), treatment group 2 (given BHT 600 mg/kgBW) and treatment group 3 (given BHT 1200 mg/kgBW). The lungs were extracted, and observed in 5 fields of view with magnification of 100x and 400x. The degree of lung damage was divided into four categories based on the destruction of the alveolar septum and lymphocyte infiltration : normal, mild (<30%), moderate (>30% and ≤60%) and severe (>60%). The assesment was used to compare the histopatologic features from every group. Data was analyzed using Mann-Whitney test.

**Result:** Statistical analysis showed significant difference between control with P1, control with P2, control with P3, P1 with P3 and P2 and P3 ( $p < 0.05$ ), and a non-significant difference in P1 with P2 ( $p = 0.317$ ).

**Conclusion:** The administration of the Butylated Hydroxytoluene (BHT) with gradual dosage resulted in a change of microscopic image of Wistar rat's lung with different degrees.

**Keywords:** Butylated Hydroxytoluene (BHT), lungs, destruction of the alveolar septum, lymphocyte infiltration, Wistar rat

